

Rec'd PCT/PTO 10 JUN 2005 #2
PCT/JP 03/16974

09.1.2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

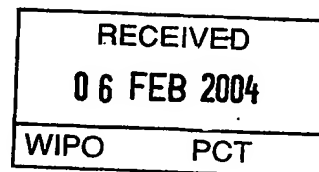
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 9月 4日

出願番号
Application Number: 特願 2003-312541
[ST. 10/C]: [JP 2003-312541]

出願人
Applicant(s): 旭化成株式会社

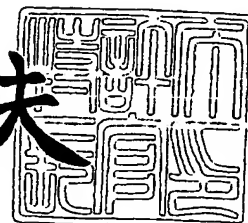


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月15日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特 2003-3103738

【書類名】 特許願
【整理番号】 X1031061
【提出日】 平成15年 9月 4日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61M 1/02
A61K 35/14

【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区夜光1丁目3番1号 旭化成株式会社内
【氏名】 柳瀬 聡

【発明者】
【住所又は居所】 大分県大分市大字里2111番地2号 旭メディカル株式会社内
【氏名】 堀 隆博

【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区夜光1丁目3番1号 旭化成株式会社内
【氏名】 佐藤 一石

【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区夜光1丁目3番1号 旭化成株式会社内
【氏名】 高佐 健治

【特許出願人】
【識別番号】 000000033
【氏名又は名称】 旭化成株式会社
【代表者】 蛭田 史郎

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 011187
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

ウイルス除去ユニットが無菌的に連結されていることを特徴とする血液バッグ。

【請求項 2】

該ウイルス除去ユニットが、その内部にウイルス除去膜を内包しており、該ウイルス除去膜の平均孔径が 100 nm 以下であることを特徴とする請求項 1 記載の血液バッグ。

【請求項 3】

該ウイルス除去ユニットが、少なくとも一部の面がウイルス除去膜から構成される濾過バッグと、該濾過バッグを内部に有する回収バッグから構成されることを特徴とする請求項 1～2 記載の血液バッグ。

【請求項 4】

該ウイルス除去ユニットが、該濾過バッグ内にスポンジ状構造体を内包した構造をしていることを特徴とする請求項 1～3 記載の血液バッグ。

【請求項 5】

該ウイルス除去ユニットが、該濾過バッグ内に血漿を導入した状態で、遠心操作により血漿を濾過することを特徴とする請求項 1～4 記載の血液バッグを用いた血液処理システム。

【請求項 6】

該ウイルス除去ユニットが、該濾過バッグ内に血漿を導入した状態で、圧力濾過操作により血漿を濾過することを特徴とする請求項 1～4 記載の血液バッグを用いた請求項 5 記載の血液処理システム。

【請求項 7】

該ウイルス除去ユニットによって濾過される血漿が、凍結処理を施される前のものであることを特徴とする請求項 1～4 記載の血液バッグを用いた請求項 5～6 記載の血液処理システム。

【請求項 8】

該ウイルス除去ユニットによって濾過される血漿が、白血球除去工程を得たものであることを特徴とする請求項 1～4 記載の血液バッグを用いた請求項 5～7 記載の血液処理システム。

【請求項 9】

請求項 1～4 記載の血液バッグを用いた請求項 5～8 記載の血液処理システムによって濾過されたことを特徴とするヒトまたは動物の血漿。

【書類名】明細書

【発明の名称】血液バッグおよび血液処理システム

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒトまたは動物の血漿を処理するための血液バッグおよびそれを用いた血液処理システムに関する。

【背景技術】

【0002】

ヒトまたは動物の血漿は血漿製剤、血漿分画製剤、バイオテクノロジーにおける種々の原料等に用いられるが潜在的にウイルス混在の危険性がある。特に献血血液から得られる輸血用血漿にウイルスが混入している場合はその血漿を輸血された患者へウイルスの感染が起こる。

献血血液に対するウイルス感染防止対策は、まず第1に、スクリーニングである。献血者の問診に始まるが、献血血液について、特に重篤な感染症を引き起こすウイルスについては、抗原・抗体反応による検査が行なわれる。B型肝炎、C型肝炎、エイズウイルスをはじめ数種類のウイルスについては、自動輸血検査装置に加え人間の手による用手検査が行われ、陽性反応が認められた血液は廃棄される。

【0003】

以上のような感染症の検査の他、血液型や生化学検査などを経て、献血された血液は輸血治療用や各種分画製剤として使用される。

しかし、現状では、献血血液を介したウイルス感染の可能性を十分に排除できているわけではない。特に血漿成分の場合、血漿分画製剤は、各種精製工程を経て、最終的にはウイルス除去機能を有する濾過膜によって処理されているため感染の危険性はほぼ排除されているが、輸血用血漿の場合、何らかの形で感染症検査によってウイルスが検知できなかった場合、輸血による感染の危険性が残されている。

ウイルスは主たる構成要素であるRNAあるいはDNAの活発な変性により、絶えず自己変革を行っており、未知のウイルスの出現によって重篤な感染症が発生する危険性は常にある。現状のスクリーニングを主とするウイルス感染防止対策は、既知のウイルスに対しては一定の効果があるが、スクリーニングの対象となっていない未知のウイルスに対しては無効である。また、ウイルスに感染した後、一定期間はウィンドウ期と呼ばれる抗原・抗体検査に反応しない期間がある。

【0004】

この期間に献血を行なった場合、スクリーニング検査は通過することになる。現在、ウイルスの核酸を増幅させて感度を高める検査方法（核酸増幅法）が、エイズウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスに採用され、ウィンドウ期のウイルスに対して一定の検出能力を実現している。しかし、それによっても、たとえば、エイズウイルスは10日程度の検出不能なウィンドウ期が存在し、献血血液によるウイルス感染の可能性は残存している。

ウイルスそのものを不活化する技術の開発も行われている。ソルベントディタージェント法と呼ばれる方法は、界面活性剤を含む溶液を血液と接触させることによって、ウイルスを包み込んでいるエンベロープと呼ばれる脂質を破壊し、ウイルスの活性を消失させるものである。また、ソラレン誘導体により、二重らせんになっているウイルスの遺伝子に橋かけを行い固定化することによって増殖機能を消滅させる方法も開発されている。

【0005】

しかしこれら各種不活化法も不完全である。たとえば、ソルベントディタージェント法の場合は、エンベロープを有しないウイルスには無効である。ソラレン誘導体の場合においても、単に血液を溶液と混合させるだけでは不活化は進行せず、紫外線等のエネルギー線を照射することになる。このことによってすべてのウイルスが反応するとは限らず、一定の割合でウイルスは残存する。また、不活化反応によって生じた残滓や、有用タンパクの変性が新たな疾病の原因となる可能性もある。不活化法による効果を大きくするため、

溶液濃度を上げたりエネルギー線照射強度を上昇させたりすれば、有用成分の変性などによる副作用の確率が高くなる。

【0006】

血漿成分について、ウイルスの通過しない孔径を有するフィルターを透過させることによって、ウィンドウ期あるいは未知であることの如何とは無関係にウイルスを濾別によって排除することができる。たとえば、特許文献1の特開昭62-67456号公報、特許文献2の特開昭63-88130号公報の各公報には、中空繊維からなるフィルターを使用して血漿中のウイルスを除去するシステムが紹介されている。特許文献2の特開昭63-88130号公報には、通常の献血血液を血液バッグに導入し、引き続いて遠心分離を行って得られる血漿成分をウイルス除去フィルターに透過させる方法が開示されている。

しかし、これらのフィルターを、血液バッグに採取した血液を遠心分離によって血球成分と血漿成分に分離する工程を含む既存の血液処理工程に導入してウイルスを除去するには、いくつかの点で不十分である。すなわち、中空繊維を充填したフィルターモジュールのケースはハードな部材となるため、血液バッグに結合した状態で遠心分離装置にかけると血液バッグそのものの破損の可能性がある。このような場合、遠心分離後に無菌的に血液バッグをフィルターモジュールに接続する必要があるが、一般の血液処理現場においてこのような接続操作を行なう無菌エリアを確保することは難しく、また、無菌エリアへの人の出入り等によって、無菌状態が保持できなかった場合、新たな感染症の原因となる可能性がある。

【0007】

さらに、献血によって供給された血液を遠心分離あるいは膜分離によって血球と血漿に分離した後、該血漿に対して、濾過操作を行う際、特にウイルスを阻止するような微細な孔径を透過させる場合、血漿中に存在する脂質による目詰まりの影響については、注意を要する。脂質成分が低濃度で、また単分散していれば、ウイルスの分離機能を有する濾過膜を透過することはある程度までは可能であり、限られた量の濾過には対応できる場合もある。しかし、献血によって供給された血漿の組成は個人による差が大きく、特に脂質成分については、高脂血症あるいはそれに近い人の場合、室温に冷却された血漿中に目視できるほど大きな脂質の塊が観測されることはしばしばである。それに対し、血漿中のウイルスを濾過によって除去するシステムを構築するためには、膜の物理構造制御やあるいは表面の化学構造設計など従来の濾過膜の構造設計でなされてきた発想だけでは不可能である。

現行の血液処理システムに適合する簡便な方法で、ウィンドウ期のウイルス、未知のウイルスまで含めて、血漿中のウイルスを除去するシステムは存在しないのが現状である。

【0008】

【特許文献1】特開昭62-67456号公報

【特許文献2】特開昭63-88130号公報

【発明の開示】**【発明が解決しようとする課題】****【0009】**

本発明の課題は、ウイルスの除去された血漿を得るための簡便な方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】**【0010】**

本発明者は、前期課題を解決するため鋭意検討を重ねた結果、本発明に至った。

すなわち本発明は

1. ウイルス除去ユニットが無菌的に連結されていることを特徴とする血液バッグ。
2. 該ウイルス除去ユニットが、その内部にウイルス除去膜を内包しており、該ウイルス除去膜の平均孔径が100nm以下であることを特徴とする1.記載の血液バッグ。
3. 該ウイルス除去ユニットが、少なくとも一部の面がウイルス除去膜から構成される濾過バッグと、該濾過バッグを内部に有する回収バッグから構成されることを特徴とする1

． ～ 2． 記載の血液バッグ。

4． 該ウイルス除去ユニットが、該濾過バッグ内にスポンジ状構造体を内包した構造をしていることを特徴とする 1． ～ 3． 記載の血液バッグ。

5． 該ウイルス除去ユニットが、該濾過バッグ内に血漿を導入した状態で、遠心操作により血漿を濾過することを特徴とする 1． ～ 4． 記載の血液バッグを用いた血液処理システム。

6． 該ウイルス除去ユニットが、該濾過バッグ内に血漿を導入した状態で、圧力濾過操作により血漿を濾過することを特徴とする 1． ～ 4． 記載の血液バッグを用いた請求項 5 記載の血液処理システム。

7． 該ウイルス除去ユニットによって濾過される血漿が、凍結処理を施される前のものであることを特徴とする 1． ～ 4． 記載の血液バッグを用いた 5 ～ 6 記載の血液処理システム。

8． 該ウイルス除去ユニットによって濾過される血漿が、白血球除去工程を得たものであることを特徴とする 1． ～ 4． 記載の血液バッグを用いた請求項 5 ～ 7 記載の血液処理システム。

9． 1 ～ 4 記載の血液バッグを用いた 5． ～ 8． 記載の血液処理システムによって濾過されたことを特徴とするヒトまたは動物の血漿。

である。

【発明の効果】

【0 0 1 1】

本発明は、ウイルスの除去された血漿を得るための簡便な方法を提供することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0 0 1 2】

本発明について、以下具体的に説明する。

本発明における血液バッグとは、血液成分を収容するためのバッグである。ここで血液成分とは全血、血漿、赤血球、白血球、血小板またはそれらの混合物(たとえば白血球と血小板の混合物であるパフイーコート)を指す。一般に血液は採取された後、遠心分離等によって血液をその成分に分離して収容する場合が多いため、全血の血液バッグ、血漿の血液バッグ、血球成分の血液バッグ等のバッグや、後で述べる白血球除去ユニットなど、複数のバッグやユニットをあらかじめ連結させておく場合がある。このように複数のバッグやユニットが連結したのも本発明においては血液バッグと称する。また血液を導入する前、血液バッグ内にあらかじめ生理食塩水などの生理的溶液や血液成分の凝固防止のための添加剤等が収容されていても良い。またこれらの添加剤は別のバッグに収納し血液バッグ全体に連結しておいても良く、本発明ではこれら添加剤等の収容されたバッグも血液バッグとみなす。

【0 0 1 3】

これらの血液バッグは、遠心分離処理を行う際の破損防止を想定して、塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ナイロン等の高分子材料に可塑剤等を添加するなどした軟質プラスチックを主な素材として構成されていることが好ましい。

本発明におけるウイルス除去ユニットとは、ウイルスを含む原液を透過させると、このユニット部分でウイルスの透過を阻止し、原液に対してウイルスの量の減少した透過液を得ることができる特徴を備えたユニットを指す。このユニットはウイルスの透過を阻止するためのウイルス除去素子を介して原液側収容部と透過側収容部によって構成されている特徴を有する。ウイルス除去素子としては濾過膜、吸着材などが挙げられるが、ウイルス透過阻止の確度を高く保つにはウイルス除去膜を用いるのが好ましい。ここでウイルス除去膜とはウイルスの透過阻止能を有する膜のことである。このときのウイルス除去膜の平均孔径は 1 0 0 n m 以下であることが好ましい。膜の平均孔径を 1 0 0 n m 以下とすることによって血漿中に含まれる可能性があり、人体にとって重篤な症状を引き起こすエイズ

ウイルス（HIV、平均粒子径100～120 nm）を確実に阻止することができる。ここで膜の平均孔径とはハーフトライ法（ASTMF 316-86およびE128-61に準拠する）で測定した孔径の測定値である。

【0014】

ウイルス除去膜のウイルス除去性能については対数除去率（ $LRV = -\log_{10}$ （濾過後の透過液中のウイルス濃度）／（濾過前の原液中のウイルス濃度））で3以上であることが好ましく、4以上であることがより好ましい。膜のウイルス除去性能をより詳細に評価するにはウシ下痢症ウイルスの対数除去率を測定するのが好適である。ウシ下痢症ウイルスの対数除去率は以下のようにして求める。D-MEM及び5%馬血清からなる溶液にウシ下痢症ウイルスを添加した溶液を評価に用い、該溶液を膜に透過させる。ウシ下痢症ウイルスの宿主はMDBK細胞を用い、TCID₅₀法により、対数除去率を算出する。

ウイルス除去膜にはその透過性能を長時間にわたって保持するために前濾過膜（プレフィルター）を付帯させていても良い。前濾過膜の平均孔径はウイルス除去膜より大きいことが好ましく、膜を単独で測定したときの平均孔径がウイルス除去膜の1.2～10.0倍であることが好ましい。またウイルス除去膜、前濾過膜の厚みについては、それぞれ5～500 μmが好ましく、10～200 μmがより好ましい。平均孔径と膜の厚みをこの範囲で調整することによって、実用上十分な強度、液透過量を確保できる。

【0015】

ウイルス除去膜には前濾過膜とは別に膜の保護を目的とした補強材を付帯させても良い。補強材としては不織布、ネット、多孔質シートなどが挙げられるが、ヒートシールによって加工する場合を考え、塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ナイロン等の樹脂製不織布を用いるのが好ましい。

ウイルス除去膜、前濾過膜、補強材はそれらを重ねた状態で用いるのが好適である。この一例を図1に示す。図1は膜を重ねた際の断面図で、1はウイルス除去膜、2は前濾過膜、3は不織布等の補強材である。

【0016】

ウイルス除去膜と前濾過膜は共押出の技術を用いて成膜後に一体化することも可能である。共押出とは成膜の際に異なる成膜原液をひとつのダイス口から同時に押し出す技術である。このとき膜の平均孔径は熱溶解成膜の場合には可塑剤と膜素材成分の混合比、湿式成膜の場合は溶剤と膜素材成分の混合比を変えることなどによって調整することができる。またウイルス除去膜、前濾過膜、補強材はそれぞれを複数枚重ねて用いることもできる。とりわけウイルス除去膜に特に高いウイルス除去能が求められるとき、これを複数枚重ねて、前濾過膜、補強材とともに用いると、ウイルス除去効果は向上する。この一例を図2に示す。図2は膜を重ねた際の断面図で、図1と異なる点はウイルス除去膜が3枚重ねられている点である。以下、ウイルス除去膜、前濾過膜、補強材を複数枚重ねてシート状としたものを膜シートと称す。この膜シートは、その周辺を熱によってヒートシールしておく加工の際に扱いやすく好適である。この一例を図3に示した。図3は膜シートの平面図で、4は膜シート、5はヒートシール部分を示している。ヒートシール部分の幅aは1～20 mmとするのが好ましく、2～10 mmとするのがより好ましい。

【0017】

ウイルス除去膜の膜素材は、血漿と接する細孔内表面が親水性であって、血漿成分中の蛋白の吸着が起こらない表面組成であることが好ましい。このような膜素材としては親水化ポリフッ化ビニリデン膜、親水化ポリスルホン膜、ポリアクリロニトリル膜、セルロース膜、再生セルロース膜、酢酸セルロース膜、架橋ポリビニルアルコール膜、エチレンビニルアルコール共重合体膜、親水性官能基グラフト重合ポリオレフィン膜、親水性ポリマーコーティング処理ポリオレフィン膜などが好適である。

ウイルス除去膜の膜素材の親水性については平膜の状態で測定した接触角が140°以下であることが好ましく、120°以下であることがより好ましい。この範囲であれば血漿中の蛋白を回収したい場合でも高い回収率を確保できる。ここで接触角とは、平膜の状態、協和界面科学株式会社製の自動接触角計（DCA-VM型）で測定した時の値であ

る。

【0018】

本発明においてウイルス除去ユニットはウイルス除去膜を介して原液側収容部と透過側収容部を隔てた構成とするのが好ましい。以下にウイルス除去ユニットの具体的な構造例を挙げる。

ひとつの例は容器のほぼ中央に平膜状のウイルス除去膜で仕切り、その両側のスペースをそれぞれ原液側収容部と透過側収容部とするものである。ここで原液側収容部と透過側収容部を分けるウイルス除去膜は先に述べた前濾過膜、補強材を含んでも良い。この一例を図4に示した。図4はウイルス除去ユニットの構造図で6はウイルス除去ユニット、7は液の出し入れのためのチューブ、8は原液側収容部、9は透過側収容部である。4はウイルス除去ユニットを含んだ膜シートである。膜シートとウイルス除去ユニットの接合部はヒートシール、または接着剤により固定することができる。

【0019】

もうひとつの例はウイルス除去膜を含んだ膜シートを袋状に加工し、別の袋の中に内包するものである。この場合、袋状に加工されたシートの内側が原液側収容部となり、それを内包している袋の中が透過側収容部となる。この一例を図5に示した。図5はウイルス除去ユニットの構造図で、4は袋状に加工された膜シートで原液側収容部となる。ウイルス除去ユニットは、ウイルス除去膜を含んだ膜シートの袋状に加工された原液側収容部の少なくとも一部の面がウイルス除去膜から構成されていることが必要である。以後、この袋状収容部を「濾過バッグ」と称する。また濾過バッグを内包している袋である透過側収容部を「回収バッグ」と称する。濾過バッグと回収バッグの関係を説明した図を図6に示した。図6で11は濾過バッグ、12は回収バッグである。また図5における10は濾過バッグと回収バッグの接合部分である。

【0020】

膜シートを袋状に加工する場合の例を図7の(1)～(3)に示した。図7において5の部分ヒートシールして袋状とする。図で開口している部分は後でチューブを入れてヒートシールしたり、回収バッグ部分とシールしたりして一体化することができる。また図7の(3)において袋の底部は膜シートを折り返した部分である。なおヒートシール部分の幅(図3におけるaの部分に相当)は濾過バッグの大きさによって調整することが出来るが1～20mmとするのが好ましく、2～10mmとするのがより好ましい。

本発明において、原液側収容部の少なくとも一部の面がウイルス除去膜から構成されていることは、濾過バッグの接液部分面積の10%以上、好ましくは20%以上がウイルス除去膜またはウイルス除去膜を含んだ膜シートから構成されていることを指す。濾過バッグのそれ以外の部分は液体に対する透過性のないシートで構成されていても良い。このようなシートの素材としては、塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ナイロン等の樹脂が好適である。図7の(4)はその一例を示している。ここで4はウイルス除去膜を含んだ膜シート部分であり、5はヒートシールする部分である。袋状となった部分の上部36は液体に対する透過性のないシートであり、4と36はヒートシールで接合されている。

【0021】

これらウイルス除去ユニットの大きさは特に制限されないが、一回の採血で50から600mlほどの血漿が得られる場合が多いため、この量の血漿を原液側収容部に収容できる大きさとするのが好ましい。すなわち濾過バッグの内容量として50から600mlの範囲とするのが良い。

この濾過バッグの中にはスポンジ状構造体を充填しておくことは処理する血漿中の脂質や夾雑物等が吸着され濾過効率が向上する場合があり好ましい。このスポンジ状構造体は圧力をかけたとき容易に圧縮され、かつ蒸気滅菌に耐えるものとしてウレタン発泡体やメラミン発泡体が好適な素材である。スポンジ状構造体の大きさは濾過バッグの内容量の30～90容積パーセントが好適である。濾過バッグにスポンジ状構造体を充填した状態の一例を図8に示した。図8の(1)はウイルス除去ユニットの平面図であり、13は濾過

バッグに充填されたスポンジ状構造体である。図8の(2)は(1)のAA'の断面図である。

【0022】

またウイルス除去ユニットは圧力濾過操作で濾過を行うことが想定される場合は、透過液の通路を確保するためのスペーサーを入れることが推奨される。このスペーサーにはポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレートなどの樹脂製ネットが好適であり、ネットの目開きは0.5~20mmの範囲とするのが好ましい。このスペーサーの形状は、樹脂製ネットを濾過バッグが収容できる大きさの袋状とし、その中に濾過バッグを収容した状態で回収バッグと一体化してウイルス除去ユニットを構成することが好ましい。この一例を図9に示した。図9は樹脂ネットを袋状とし、その中に濾過バッグを収容した状態を示している。図9の(1)は平面図、(2)は(1)のAA'の断面図である。またチューブ7は、ネットの外側にその先端が出るような構造とするのが良い。

【0023】

濾過バッグと回収バッグの接合形態は、原液側収容部と透過側収容部が区別されるような接合形態とする必要がある。図10にその例を示した。図10の(1)は濾過バッグ11と回収バッグ12はチューブ7-1で連結されている。5は回収バッグのヒートシール部分である。チューブを含んだヒートシール部分はシール時の温度、圧力、時間を調整してチューブ全体がつぶれてしまわないようにする。図10の(1)の例の場合、濾過バッグと回収バッグを接合しているのはチューブ7-1部分のみである。これに対して図10の(2)では、濾過バッグ11と回収バッグ12は濾過バッグと回収バッグの図上部のヒートシール部分5で連結されている。このような連結の方法は、遠心力などの大きな力がかかった場合でもバッグの破損する可能性が小さいため好ましい。図10に示したバッグの使い方は、例えば以下のような手順である。チューブ7-1より濾過バッグ内に血漿を導入し、後で述べるように圧力または遠心力を使って濾過バッグによる濾過を行い、濾過された血漿を回収バッグ内に一時的に溜めてから、チューブ7-2を通して別のバッグへ移送する。なおヒートシール部分において、そのシール強度が十分出ない場合は、接着剤による接合を行っても良い。

【0024】

本発明において、ウイルス除去ユニットが血液バッグに無菌的に連結されていることとは、血液が導入される前の該血液バッグとウイルス除去ユニットが、チューブ等の輸液パイプで連結された後、密封して閉鎖した系となっていることを指す。この状態であれば血液バッグの内部は外気に曝されることはなく、得られる血漿中に細菌やウイルスが混入するのを防ぐことができる。ただし必要に応じて液抜きをするため、一部にコック付きの開閉可能部分を設けてもよい。また血液バッグには、ウイルス除去ユニット内に血漿を導入する際、スポンジ状構造体を濾過バッグに挿入した場合などのように、あらかじめユニット内にあった空気が血漿導入の邪魔になるようなときには、ユニット内にあった空気をウイルス除去ユニット外へ排除するための空気抜きバッグを連結させてもよい。

【0025】

図11から図15の(1) ~ (10)は血液バッグにウイルス除去ユニットが連結した例を示した。ここで図11から図15に記載の(1)の符号15は採血針、7はチューブ、16は全血収容のための血液バッグ、6はウイルス除去ユニット、17は濾過後の血漿収容のための血液バッグである。(2)では(1)の連結方式に白血球除去ユニット18を加え、全血収容のための血液バッグを白血球除去前用16および白血球除去後用19の二種類加えたものである。(3)は(1)の連結方式にバフィーコート収容のための血液バッグ20を加えたものである。(4)は(1)の連結方式に凝固剤等の添加剤収容のための血液バッグ21を加えたものである。(5)は(1)の連結方式に凝固剤等の添加剤収容のための血液バッグ21とバフィーコート収容のための血液バッグ20を加えたものである。(6)は(2)の連結方式に凝固剤等の添加剤収容のための血液バッグ21、バフィーコート収容のための血液バッグ20を加えたものである。(7)は(2)の連結方式に凝固剤等の添加剤収容のための血液バッグ21、バフィーコート収容のための血

液バッグ20、ウイルス除去ユニットの空気抜きバッグ22を加えたものである。(8)は(2)の連結方式に凝固剤等の添加剤収容のための血液バッグ21、バフィーコート収容のための血液バッグ20、加圧用のガス収容バッグ22を加えたものである。(9)は(1)においてウイルス除去ユニット6の直前に白血球除去ユニット18を加えたものである。(10)は(1)においてウイルス除去ユニット6にウイルス除去ユニットの空気抜きバッグ22を加えたものである。

【0026】

血液バッグとウイルス除去ユニット連結後に熱、蒸気、放射線のような滅菌作用のある方法によってこの血液バッグを処理し、系内に存在する菌やウイルスを殺すことはその後の菌、ウイルスの増殖を抑制するためより好ましい。ウイルス除去ユニットを連結させる血液バッグは図11から図15に示したように複数個連結している場合が多く、滅菌処理をする場合はこれらを全て連結させたまま行うのが好ましい。例えば熱処理を行う場合の処理温度と時間は、100℃以上、5分以上とするのが好ましく、121℃以上、20分以上とするのがより好ましい。

【0027】

本発明において、ウイルス除去ユニットの濾過バッグ内に血漿を導入した状態で遠心操作によって血漿を濾過することとは、ユニットの原液側収容部に血漿を収容した状態でウイルス除去素子を通して透過側収容部に血漿が移動するよう遠心力を加えることを指す。すなわちウイルス除去ユニットを該方向に遠心力が加わるよう回転させることを指し、ウイルス除去素子がウイルス除去膜の場合は、膜を介した濾過が行われる。このときの遠心力は使用する遠心機の大きさとユニットの強度によって決定すればよいが、5~70000Gの範囲から選択するのが好ましい。このとき外部からの細菌の混入を防止するため、ウイルス除去ユニットに連結された他の血液バッグも切り離さず一緒に回転させても良い。また遠心機のバッグ収納部分に連結した血液バッグが納まらない場合は連結チューブを加熱溶断して溶断部分を封止して必要な血液バッグのみで遠心操作を行っても良い。遠心操作の時の温度は0~40℃が好ましく、5~35℃がより好ましい。この温度範囲であれば血漿は大きな変性を受けず、ウイルス除去膜による濾過も早い速度で行われる。

【0028】

また採血されてから本発明による処理を施されるまでの時間については血漿の変性を避けるためにできるだけ短いことが好ましく、20~40℃の温度範囲においては6時間以内、10~20℃においては24時間以内が好ましい。図16はウイルス除去ユニットを遠心機のカップの中に挿入した一例の説明図である。図のウイルス除去ユニット6はその上端を固定用フック26で固定され、固定用フックはカップに設置された固定用バー25に取り付けられている。このような方法をとることによって、遠心中のウイルス除去ユニットの変形を抑え、正常な濾過が行えるようになる。図中の矢印27は遠心力のかかる方向であり、濾過はこの方向に行われる。図13はウイルス除去ユニットの上端部を固定用フックで固定する方法の一例を示している。この例ではフック28の付いた押さえプレート29でウイルス除去ユニットの上端部35を挟みこみ、固定ネジ30で固定する。

【0029】

本発明においてウイルス除去ユニットの濾過バッグ内に血漿を導入した状態で圧力濾過操作によって血漿を濾過することとは、ユニットの原液側収容部に血漿を収容した状態でウイルス除去素子を通して透過側収容部に血漿が移動するよう圧力をかけ、ウイルス除去素子がウイルス除去膜の場合は膜による濾過が行われることを指す。このときの圧力は膜の耐圧性によって適当な値を選択すれば良い。本発明におけるウイルス除去膜を用いたウイルス除去ユニットの場合、膜面にかかる圧力として0.05~100kg/cm²の範囲で行うことが好ましい。圧力のかけ方としては濾過バッグそのものをロール式圧縮機またはプレート式圧縮機を使用して圧縮し、回収バッグに透過液を回収する方法、濾過バッグ内に血漿を導入したあと加圧用のガスを封入したバッグを加圧し、濾過バッグに圧力をかけて濾過する方法等が推奨される。図18はロール式圧縮機でウイルス除去ユニットに圧力をかける場合の一例を示している。

【0030】

31はロール式圧縮機のロール部分であり、ここが少しずつ回転しながら濾過バッグ11を押しつぶして圧力をかける。濾過された血漿は回収バッグ12に溜まっていく。またチューブ7の先端にある32はピンチコックであり、濾過と反対方向に血漿が逆流するのを防止する。この部分はピンチコックを使う代わりに溶断して封止しても良い。図19はプレート式圧縮機でウイルス除去ユニットに圧力をかける場合の一例を示している。33はプレート式圧縮機のプレート部分であり、二つのプレートが少しずつ間隔を狭めながら濾過バッグ11を押しつぶして圧力をかけていく。濾過された血漿は回収バッグ12に溜まっていく。図20は加圧用のガス収容バッグを利用してウイルス除去ユニットに圧力をかける場合の一例を示している。図で23は加圧用のガス収容バッグで、封入されるガスは空気、窒素、アルゴン等の活性の小さいガスとするのが好ましい。このガス収容バッグをプレート式圧縮機のプレート部分33で圧縮し、ガス収容バッグ中のガスを濾過バッグ11に送り込んで加圧する。濾過された血漿は回収バッグ12に溜まっていく。

【0031】

本発明において血漿とはヒトまたは動物の血漿を指し、血液から白血球、赤血球および血小板成分のほとんどが除かれたものである。例えば採血された全血を遠心分離によって分離した上澄み部分、成分献血装置で得られる血漿成分は本発明における血漿に相当する。

本発明は保存のための凍結処理を施される前の血漿の濾過に適用することが好ましい。凍結処理とは血漿を低温で保持し、液状から固形状へと変化させること、またはそのような温度履歴を少なくとも一回与えることである。凍結処理を施される前に、本発明を用いた処理を行うことによって短時間で実用的な血漿の処理量を実現することができる。

【0032】

本発明は白血球除去工程を経た血漿の濾過に適用することが好ましい。白血球除去工程を経ることによって血漿中に存在する白血球や夾雑物等の濾過妨害物質が除去され、安定なウイルス除去が可能となる。ここで白血球除去工程とは白血球除去ユニットに血漿または血漿を含む成分を透過させることであり、採血後の全血を直接白血球除去工程に供する場合、採血後の全血を遠心分離にかけて血漿成分を取り出しこれを白血球除去工程に供する場合、成分献血によって得られる血漿を白血球除去工程に供する場合などが該当する。ここで白血球除去ユニットとは血漿または血漿を含む成分がそのユニットを透過することによって透過後の白血球濃度が透過前の白血球濃度よりも減少する特徴を備えたユニットである。またこれら白血球除去工程においても濾過妨害物質が十分に除去されずウイルス除去に支障をきたす場合は、本発明を用いた処理の前にウイルス除去ユニットとは別の前濾過の工程を入れても良い。

【0033】

本発明における血液処理システムとは、上記説明したウイルス除去ユニットを連結した血液バッグに、濾過を行うための機器である遠心力を加えるための装置(遠心機等)、または圧力を加えるための装置(プレート式圧縮機、ロール式圧縮機、ガス式圧縮機等)をあわせたものを指す。またこのシステムには温度を調整するための温調装置を含んでいても良い。

【実施例】

【0034】

以下、本発明を実施例に基づいて説明する。

【0035】

【実施例1】

ポリフッ化ビニリデン樹脂(SOLVAY社製、SOLEF1012、結晶融点173℃)40wt%、フタル酸ジシクロヘキシル(大阪有機工業(株)製工業品)60wt%からなる組成物をプラストミル(東洋精機社製 ラボプラストミルC型)を用いて200℃で熔融混合し、30℃以下まで冷却して樹脂のバルクを得た。続いて、200℃、10MPaで加熱プレスした後、やはり10MPaの圧力により冷却プレスし、引き続いて

イソプロピルアルコール（和光純薬（株）製、試薬特級）でフタル酸ジシクロヘキシルを抽出除去し、微多孔膜Aを得た。この膜の平均孔径を測定したところ83nm、厚みは40 μ mであった。

【0036】

同様な操作で、ポリフッ化ビニリデン樹脂25重量%、フタル酸ジエチルヘキシル75重量%からなる組成物をプラストミルを用いて200℃で熔融混合し、30℃以下まで冷却して樹脂のバルクを得、やはり上記と同様な方法で、加熱プレス、冷却プレス、抽出工程を経て、微多孔膜Bを得た。この膜の平均孔径を測定したところ123nm、厚みは42 μ mであった。

さらに、引き続いて、この微多孔膜AおよびBに対し、グラフト法による親水化処理を行った。微多孔膜に対し、窒素雰囲気下、Co60よりの γ 線を100kGy照射し、該照射微多孔膜を、ヒドロキシエチルメタクリレート（和光純薬（株）製 試薬1級）10wt%及びポリエチレングリコールジアクリレート（Aldrich社製）1wt%となるように、1-ブタノールに溶解させた反応液に浸漬した。40℃、2時間反応の後、該膜を該反応液中から取り出し、エタノールによる洗浄及び乾燥を行なった。さらに、オートクレーブにより、121℃の熱水浸漬を20分行って目的の膜を得た。

【0037】

以上のようにして得られた微多孔膜AおよびBをBが原液側になるように重ねた状態にし、ウシ下痢症ウイルスの対数除去率を測定したところ3.1であった。

次にこの微多孔膜AおよびBの上下を補強のためのポリエステル製不織布（旭化成（株）製）ではさみこみ、図1のように重ね合わせ、図3のように20cm角の大きさとし、その周辺部（図中の5に相当する部分、シール幅はおよそ2mm）をヒートシールによって融着させて膜シートとした。更にこの膜シートを2枚重ね合わせ、図7の（1）の形にヒートシールして各辺11cmの袋状の濾過バッグを成型した。このときのシール幅はおよそ4mmであった。この濾過バッグを13cm \times 20cmの大きさの軟質塩化ビニル製回収バッグ内に収納し、ポリプロピレン製チューブを差し込んだ状態で図10の（2）の形にヒートシールし、ウイルス除去ユニットとした。なお濾過バッグは微多孔膜Bが内側になるように成形した。すなわち本実施例では微多孔膜Aがウイルス除去膜、微多孔膜Bが前濾過膜に相当する。濾過バッグからはチューブを回収バッグ外部に出し、これを全血収容のための血液バッグ（内容量400ml用）に結合させ、他の1本を本発明による濾過後の血漿収容のための血液バッグ（内容量400ml用）に結合させた。以上の状態は図11の（1）に示した状態と同じである。これら連結した血液バッグに対し、121℃で20分間保持し蒸気滅菌処理を行ない、本発明におけるウイルス除去ユニットが無菌的に連結された血液バッグを得た。

【0038】

供給者からの血液200mlを全血収容のための血液バッグ（図1の16に相当）に導入し、ウイルス除去ユニットを連結した血液バッグ全体を遠心機に（日立製作所製、himacCR7B3型）装填し、4000Gの遠心力で10分間回転させ、血漿成分と血球成分に分離した。このとき、血液バッグ、ウイルス除去ユニットともに破損は見られなかった。上澄みとして得られた血漿成分およそ100mlを血球成分が混じらないように慎重にウイルス除去ユニットの濾過バッグ内に移した。ここで全血収容のための血液バッグをチューブを溶断して切り離した。この状態で連結した血液バッグは、図1の（1）における濾過後の血漿収容のための血液バッグ17とウイルス除去ユニット6のみとなった。これを図16のように遠心機（日立製作所製、himacCR7B3型）のカップ部分に納めた。このときカップは図16の25に示した固定用バーを設置し、バッグの上端は図17で示した固定用のフックで固定した。また血漿収容のための血液バッグはカップの底に収めた。この状態で遠心機を、処理温度25℃、1000Gで30分間回転させた。その後、濾過された血漿の量を測定して次の式から回収率を求めたところ95%であった。
回収率(%)=[(濾過された血漿量(g))/(濾過バッグ内に導入された血漿量(g))] \times 100
なお操作後の血液バッグ、ウイルス除去ユニットに破損は見られなかった。

このように本発明によれば、一連の操作に無菌室を必要とせず、また膜の目詰まりも見られず、30分という時間で必要な血漿処理量を得ることができる。

【0039】

〔実施例2〕

図15の(9)に示すように血液バッグ、ウイルス除去ユニット、白血球除去ユニット(旭メディカル(株)製、商品名「セバセル」)を連結させた。遠心分離によって分離された血漿を、ウイルス除去ユニットの濾過バッグに導入する前に、白血球除去ユニットを通してから濾過バッグの中へ導入した。その他は実施例1と同じ処理をして遠心操作による濾過を行ったところ回収率は97%と高い値を示した。なお操作後の血液バッグ、ウイルス除去ユニットに破損は見られなかった。

【0040】

このように本発明によれば、一連の操作に無菌室を必要とせず、また膜の目詰まりも見られず、30分という時間で必要な血漿処理量を得ることができる。また本実施例では、全血を遠心分離によって血球成分と血漿成分に分離する際には、血液バッグに白血球除去ユニットが連結された状態で遠心操作が行われているが、血液バッグ、ウイルス除去ユニットに破損は見られなかった。

【0041】

〔実施例3〕

濾過バッグの中にスポンジ状構造体(アライ化成製メラミンフォーム、大きさ80×80×10mm)を挿入し、実施例1同様のウイルス除去ユニットとした。このとき濾過バッグには空気抜きバッグを連結させた。このときの状態は図15の(10)と同様である。この空気抜きバッグは始めの状態ではバッグの中に空気が入っておらず、濾過バッグに血漿を導入するとき、濾過バッグの空気が空気抜きバッグへ移送される。実施例1と同じく、遠心分離を行い血漿成分を分離してから濾過バッグに血漿を導入したが、このときスポンジを入れたことによって始めの状態では濾過バッグの中に存在していた空気は、血漿の導入とともに空気抜きバッグへ移送された。濾過バッグの血漿導入用チューブと空気抜きバッグに連結しているチューブ(図15の(10)の7-aに相当)を溶断して封止し、ロール式圧縮機にて30分間かけて少しずつ濾過を行い回収バッグへ血漿を回収した。このときの状態は図18に示した状態と同じである。回収率は97%と高い値を示し、操作後の血液バッグ、ウイルス除去ユニットに破損は見られなかった。

【0042】

このように本発明によれば、一連の操作に無菌室を必要とせず、また膜の目詰まりも見られず、30分という時間で必要な血漿処理量を得ることができ、さらに空気抜きバッグを連結させた状態でも血液バッグ、ウイルス除去ユニットに遠心分離時の破損は見られなかった。

【0043】

〔実施例4〕

ローラー式圧縮機の代わりにプレート式圧縮機を用いる以外は実施例3と同様に、30分間かけて少しずつ濾過を行い回収バッグへ血漿を回収した。このときの状態は図19に示した状態と同じである。回収率は98%と高い値を示した。本実施例は加圧方法を変更しても濾過が可能であることを示している。その他は実施例3と同じく、遠心分離時の血液バッグ、ウイルス除去ユニットに破損はみられず、一連の操作に無菌室を必要としなかった。

【0044】

〔実施例5〕

実施例1のとおりウイルス除去ユニットの連結した血液バッグを作製し、血液の代わりに重量%スチレン系ラテックス水溶液(ラテックス平均粒子径120nm、旭化成(株)製)100mlを全血収容のための血液バッグに導入した。遠心分離をせずに、このラテックス溶液の全量をウイルス除去ユニットの濾過バッグ内に移した。ついで実施例1で用いた遠心機を使って、処理温度25℃、1000Gで15分間遠心操作を行った。こ

の後、回収バッグに得られた濾過液に含まれるラテックス粒子の粒度分布を粒度分布計（マイクロトラップ社製、UPA150粒度分析計、Model 9230）で測定したが、検出限界以下であった。すなわち、平均粒子径120nmの粒子に相当する物質の透過は、本発明による血液バッグによって阻止されることがわかる。

【0045】

〔比較例〕

実施例1において、ウイルス除去膜を用いずに、ポリエステル製不織布（旭化成（株）製）のみで濾過バッグを作製し、これを使ってウイルス除去ユニットと類似のユニットを作製した。その後は実施例5と全く同じ操作を行った。回収バッグに得られた濾過液に含まれるラテックス粒子の粒子数を粒度分布計で測定したところ、透過側には、ラテックス溶液原液の体積分率で78%相当の粒子が透過していることがわかった。このように本発明によるウイルス除去ユニットが連結されていない場合は、平均粒子径120nmの粒子に相当する物質の透過を阻止することができない。

【0046】

〔参考例〕

実施例1において、血液バッグに連結させるウイルス除去ユニットの代わりに、図21に示すように直径3cm、長さ13cmの硬質ポリスルホン製円筒ケースをチューブ7で連結させた。このケースは中空繊維フィルターモジュールを模倣したものである。この状態で血液を全血収容のための血液バッグに導入し、実施例1と同じ条件で遠心分離を行った。操作後の血液バッグは破れ等の深刻な破損はないものの、円筒ケースが血液バッグにあたる部分は血液バッグの表面に傷が付くなど好ましい状況ではなかった。

【産業上の利用可能性】

【0047】

本発明は、血液製剤製造分野で好適に利用できる。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】 ウイルス除去膜、前濾過膜、補強用不織布が積層している状態の一例を示す。

【図2】 3枚のウイルス除去膜、前濾過膜、補強用不織布が積層している状態の一例を示す。

【図3】 膜シートの平面図である。

【図4】 ウイルス除去ユニットの一例を示す。

【図5】 ウイルス除去ユニットの一例を示す。

【図6】 ウイルス除去ユニットにおいて、濾過バッグと回収バッグの関係を示した図である。

【図7】 (1)～(3) 膜シートを袋状に加工する場合の例である。(4) 濾過バッグの一部の面がウイルス除去膜から構成されている場合の一例である。

【図8】 (1) 濾過バッグにスポンジ状構造体を充填した一例である。(2) (1) におけるAA'の断面図である。

【図9】 (1) 濾過バッグを袋状のスペーサー（樹脂ネット）で覆った状態の一例である。(2) (1) におけるAA'の断面図である。

【図10】 (1)と(2)は、過バッグと回収バッグの接合形態の一例の説明図である。

【図11】 (1)と(2)は、ウイルス除去ユニットが他のバッグと連結されている状態の一例を示す。

【図12】 (3)と(4)は、ウイルス除去ユニットが他のバッグと連結されている状態の一例を示す。

【図13】 (5)と(6)は、ウイルス除去ユニットが他のバッグと連結されている状態の一例を示す。

【図14】 (7)と(8)は、ウイルス除去ユニットが他のバッグと連結されている

状態の一例を示す。

【図 15】(9)と(10)は、ウイルス除去ユニットが他のバッグと連結されている状態の一例を示す。

【図 16】ウイルス除去ユニットを遠心機のカップの中に挿入した一例の説明図である。

【図 17】ウイルス除去ユニットの上端部を固定用フックで固定する方法の一例を示す。

【図 18】ロール式圧縮機でウイルス除去ユニットに圧力をかける場合の一例を示す。

【図 19】プレート式圧縮機でウイルス除去ユニットに圧力をかける場合の一例を示す。

【図 20】加圧用のガス収容バッグを利用してウイルス除去ユニットに圧力をかける場合の一例を示す。

【図 21】参考例に用いた中空繊維フィルターモジュールを模倣した硬質ポリスルホン製円筒ケースである。

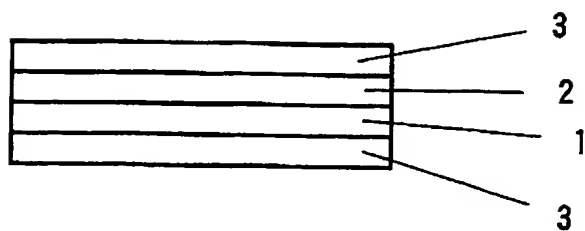
【符号の説明】

【0049】

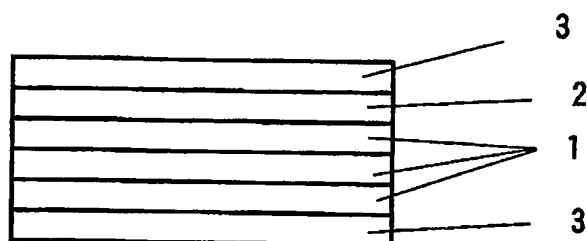
- 1 ウイルス除去膜
- 2 前濾過膜
- 3 補強用不織布
- 4 膜シート
- 5 ヒートシール部分
- 6 ウイルス除去ユニット
- 7 チューブ
- 7-1 チューブ
- 7-2 チューブ
- 7-a チューブ
- 8 原液側収容部
- 9 透過側収容部
- 10 ウイルス除去ユニットの濾過バッグと回収バッグの接合部分
- 11 濾過バッグ
- 12 回収バッグ
- 13 スポンジ状構造体
- 14 スペーサー
- 15 採血針
- 16 全血収容のための血液バッグ
- 17 濾過後の血漿収容のための血液バッグ
- 18 白血球除去ユニット
- 19 白血球除去後の全血収容のための血液バッグ
- 20 バフィーコート収容のための血液バッグ
- 21 添加剤等の収容バッグ
- 22 ウイルス除去ユニット用の空気抜きバッグ
- 23 加圧用ガス収容バッグ
- 24 遠心機カップ
- 25 固定用バッグ
- 26 固定用フック
- 27 遠心力のかかる方向
- 28 フック
- 29 押さえプレート
- 30 固定ねじ

- 3 1 ロール式圧縮機のロール
- 3 2 ピンチコック
- 3 3 プレート式圧縮機のプレート
- 3 4 硬質ポリスルホン製円筒ケース
- 3 5 押さえプレートで固定されたウイルス除去ユニット
- 3 6 液透過性のないシート

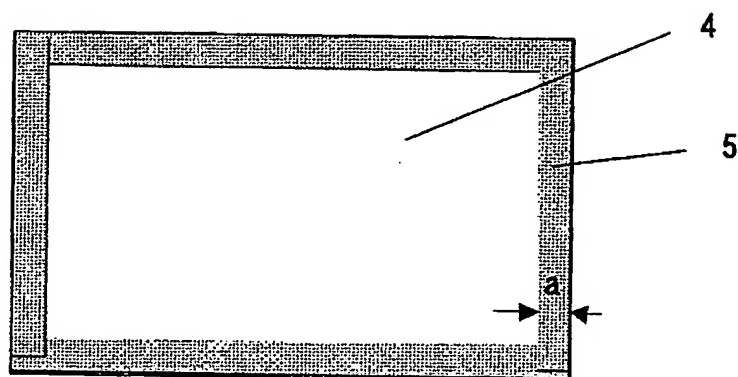
【書類名】 図面
【図 1】



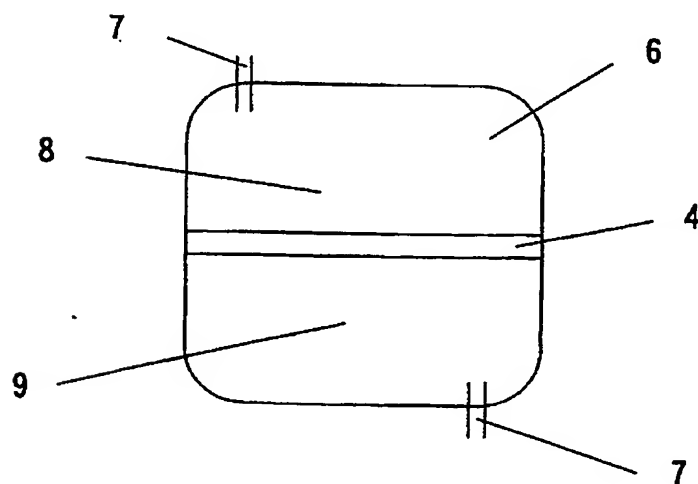
【図 2】



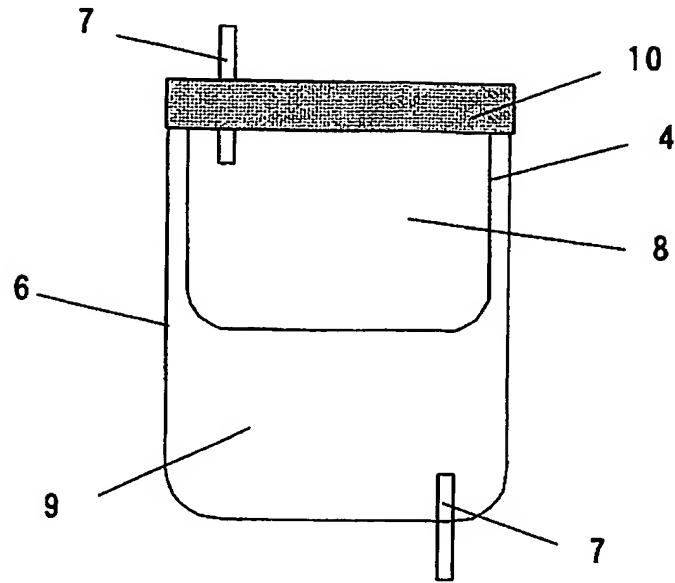
【図 3】



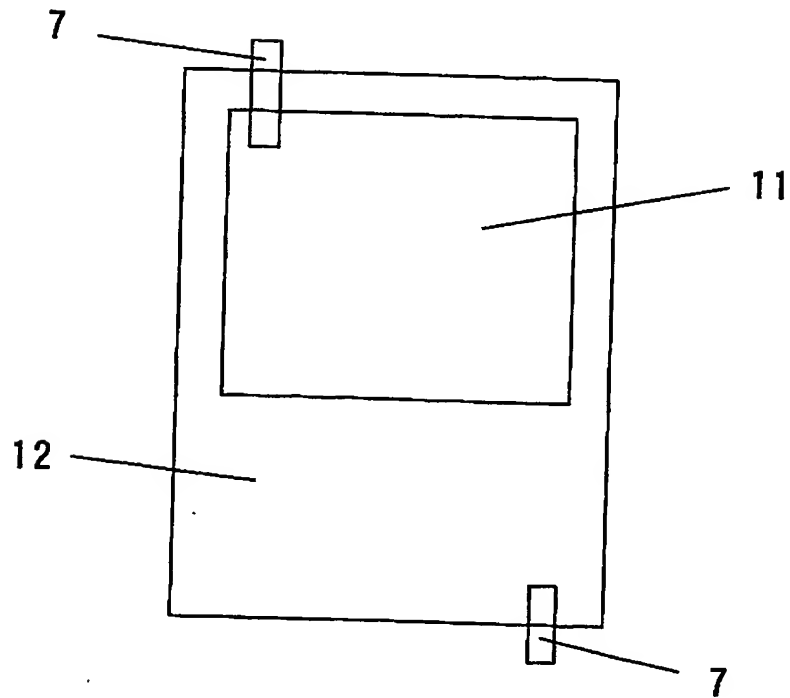
【図 4】



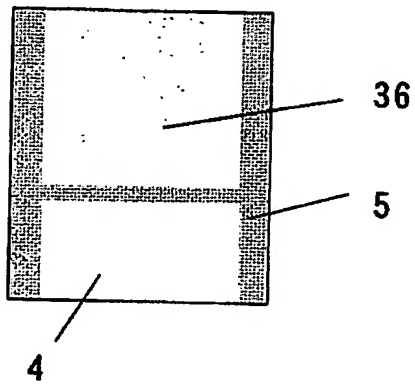
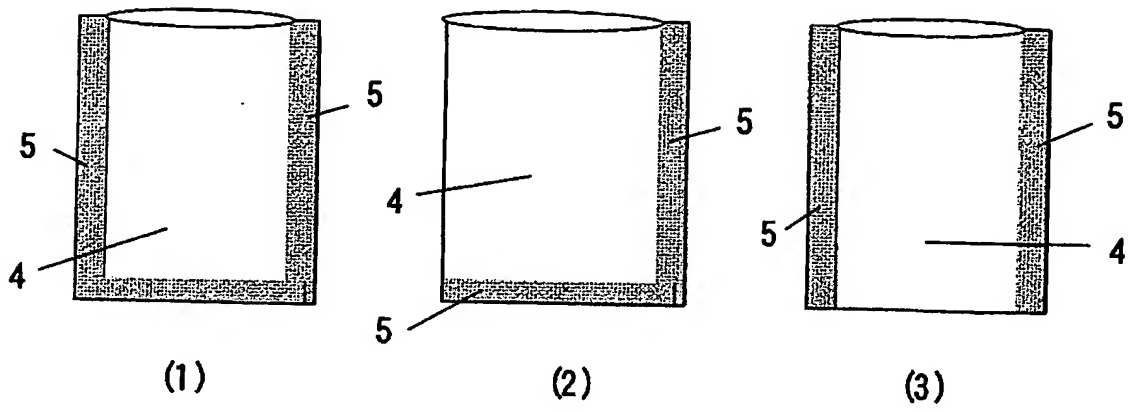
【図 5】



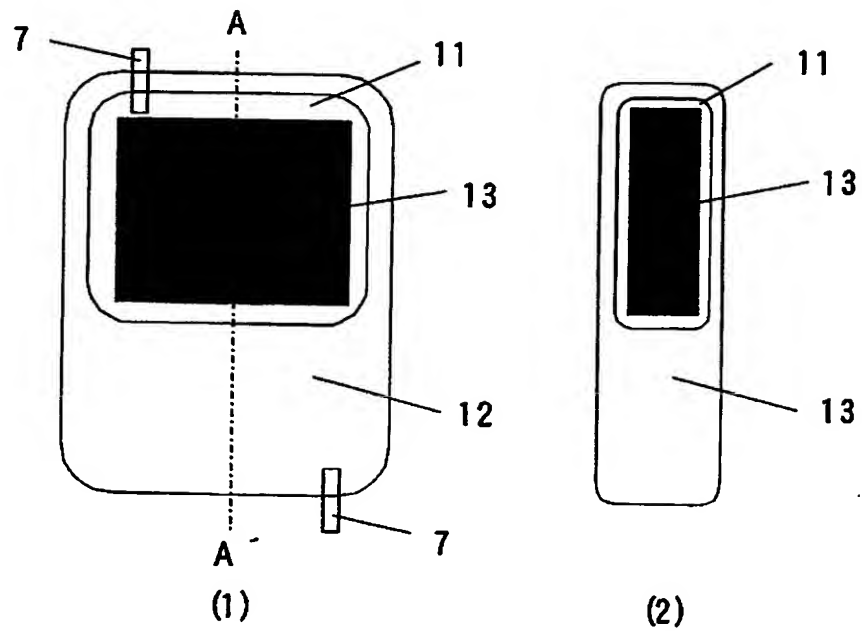
【図 6】



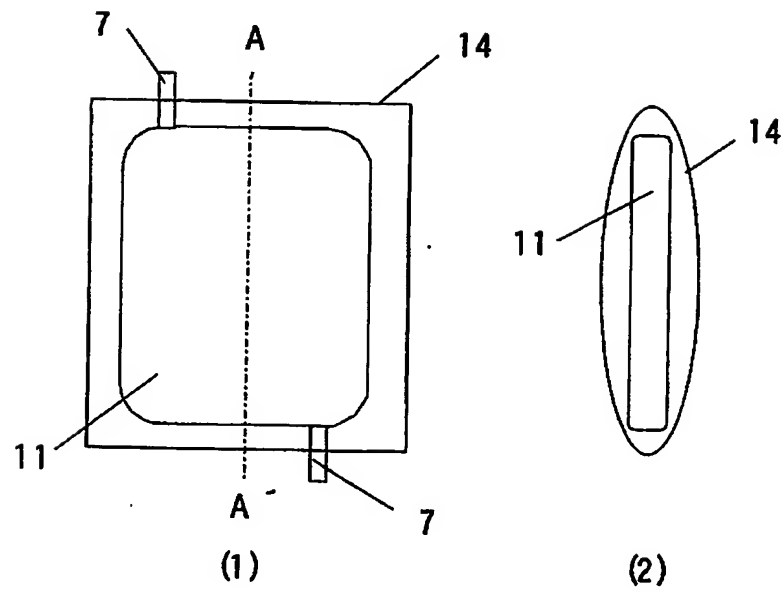
【図 7】



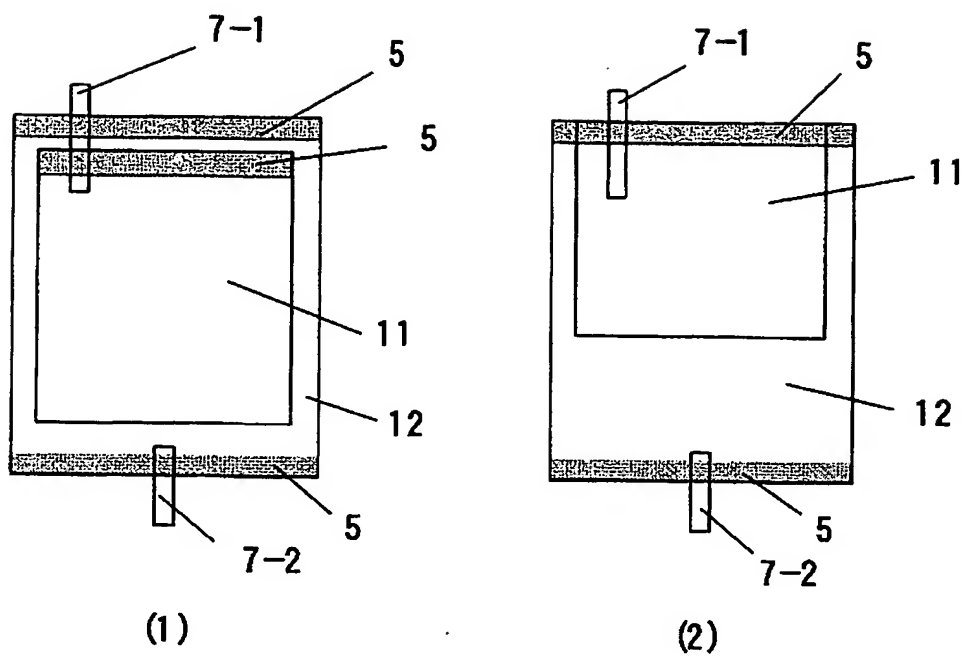
【図 8】



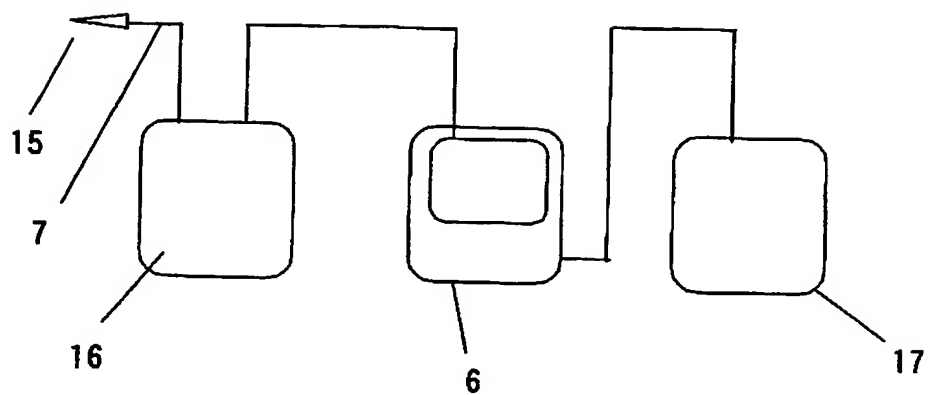
【図 9】



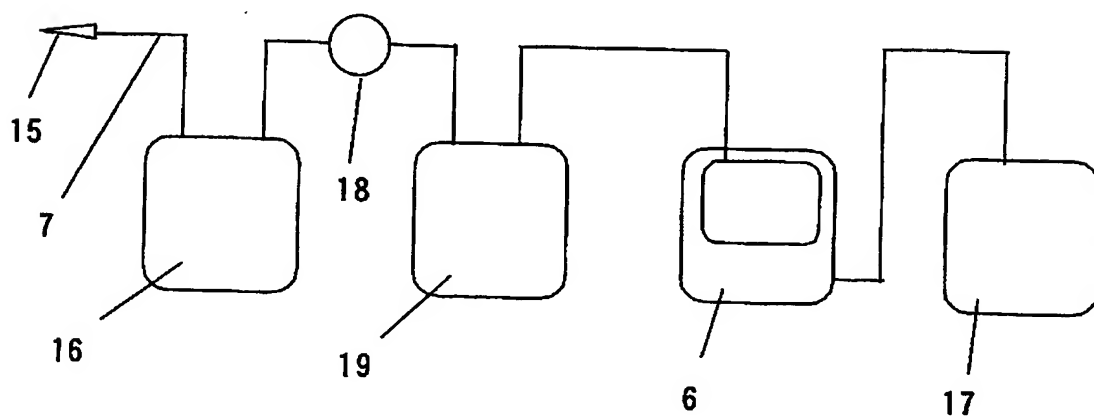
【図 10】



【図 11】

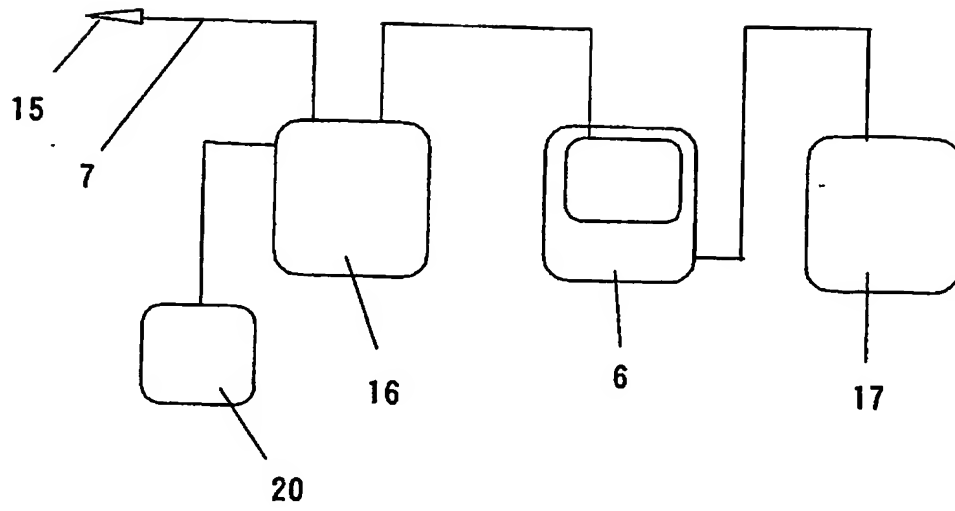


(1)

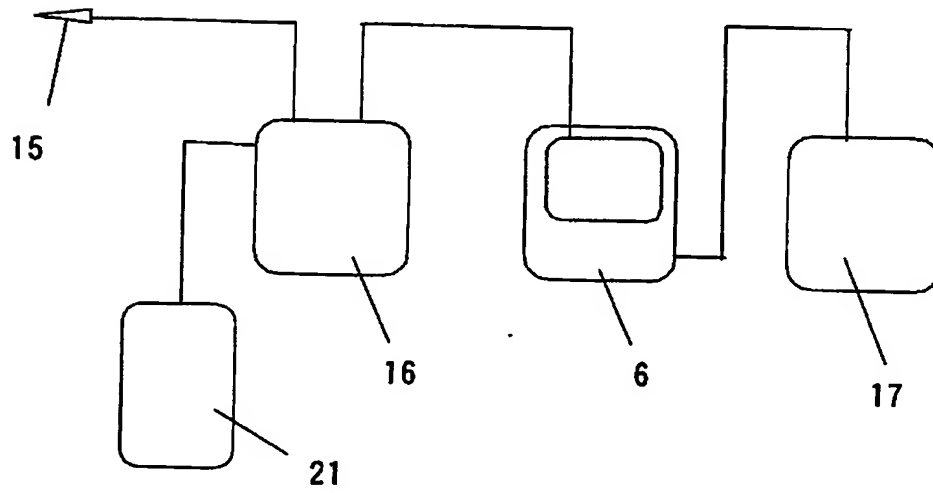


(2)

【図 12】

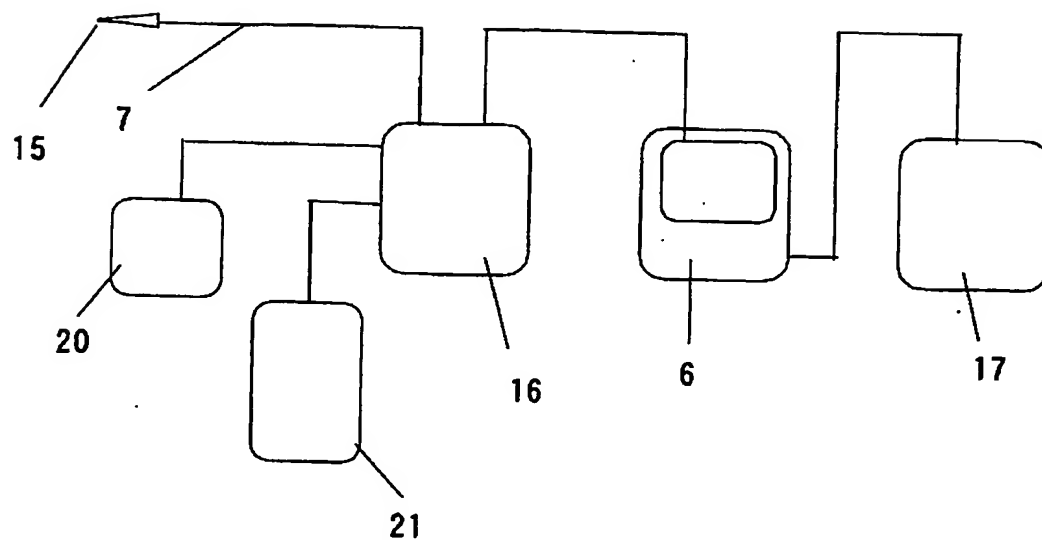


(3)

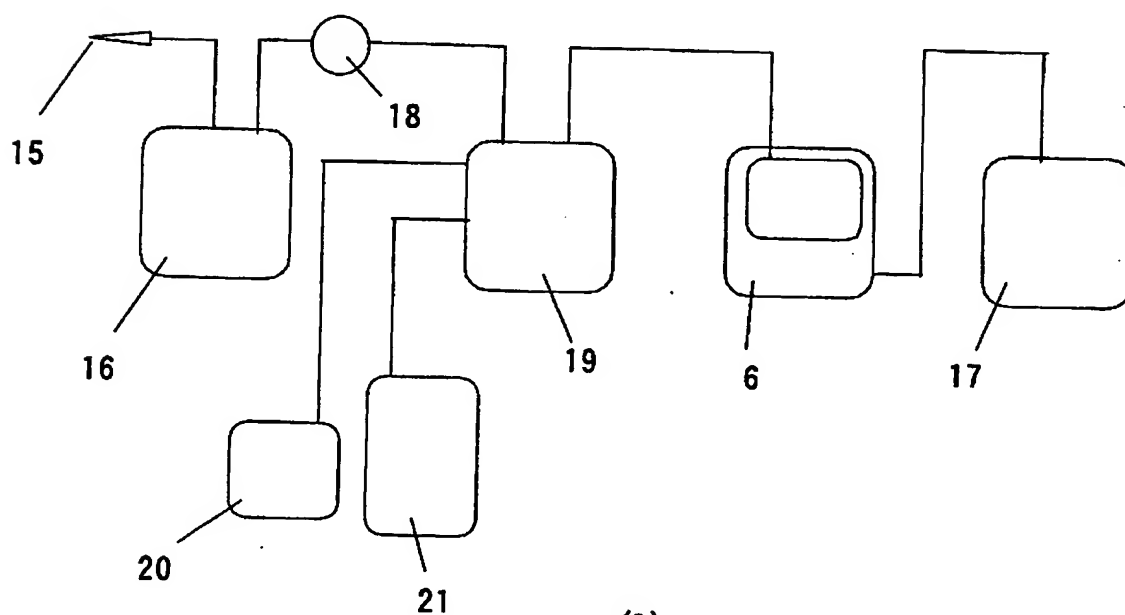


(4)

【図 13】

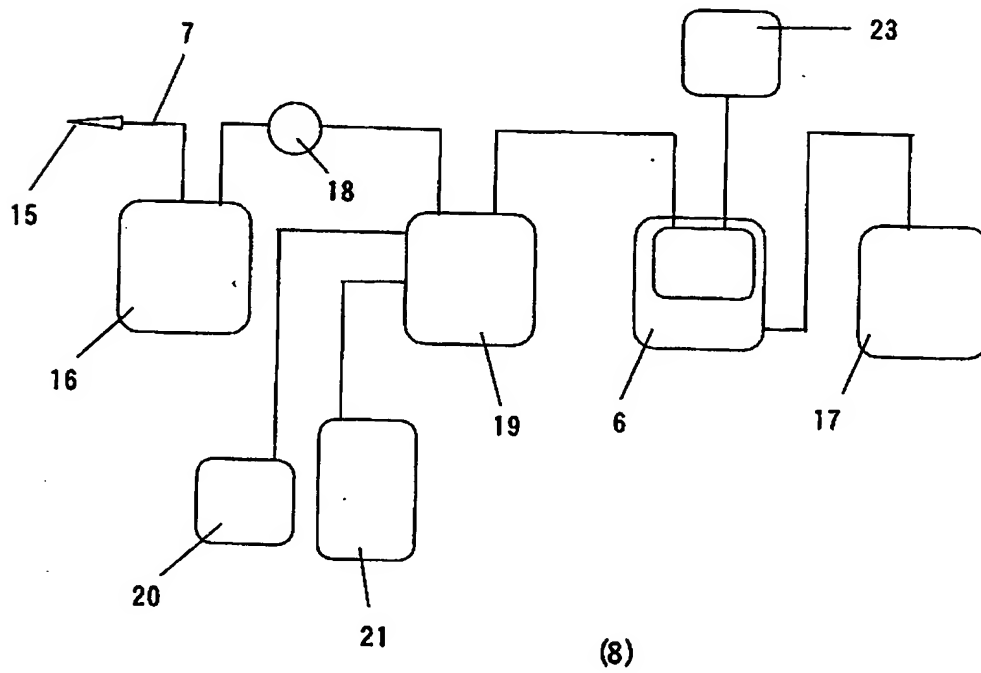
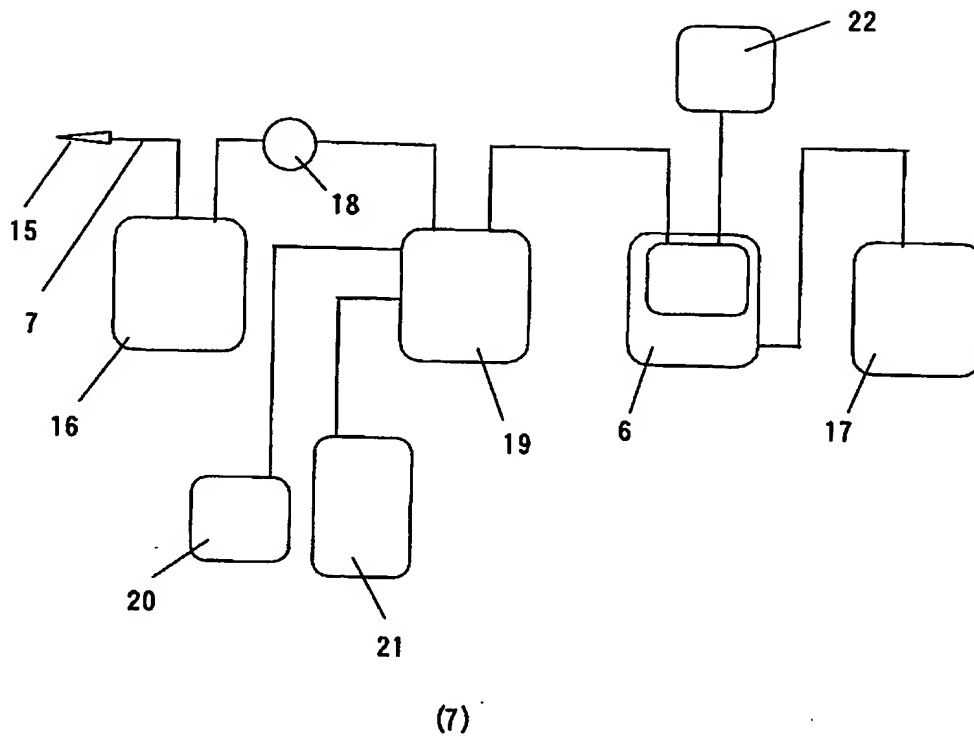


(5)

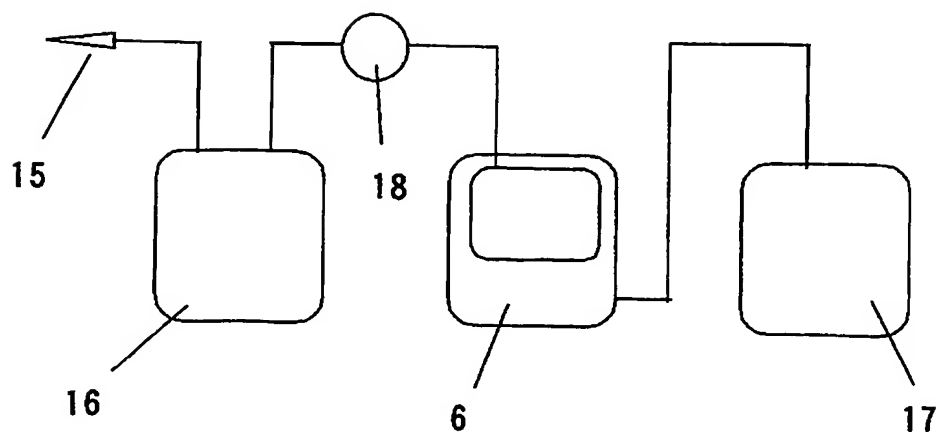


(6)

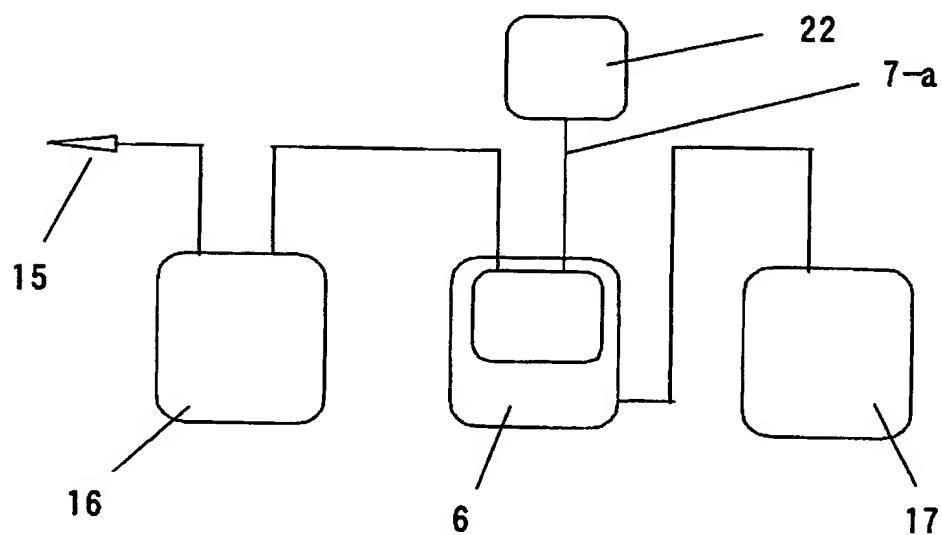
【図 14】



【図 15】

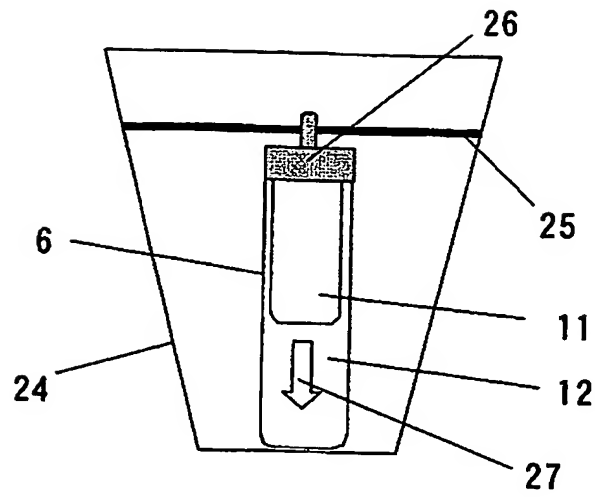


(9)

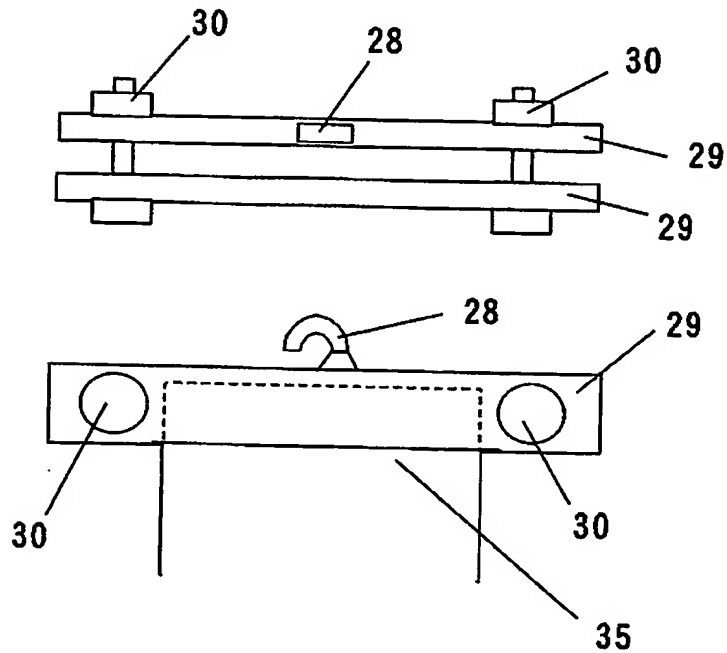


(10)

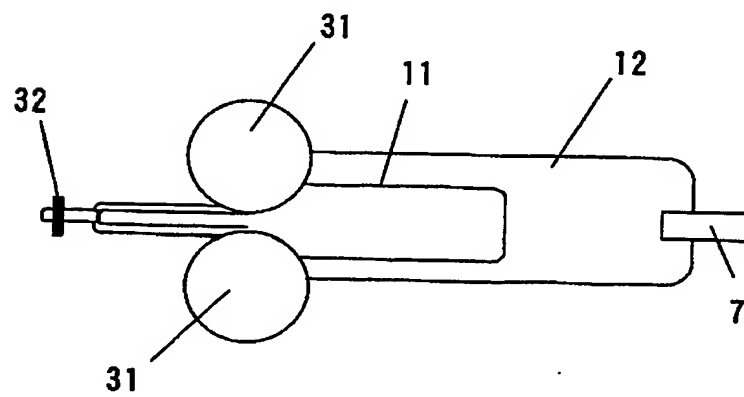
【図 16】



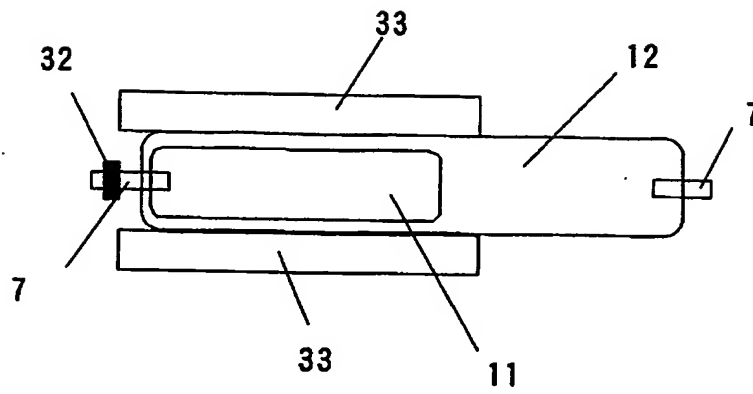
【図 17】



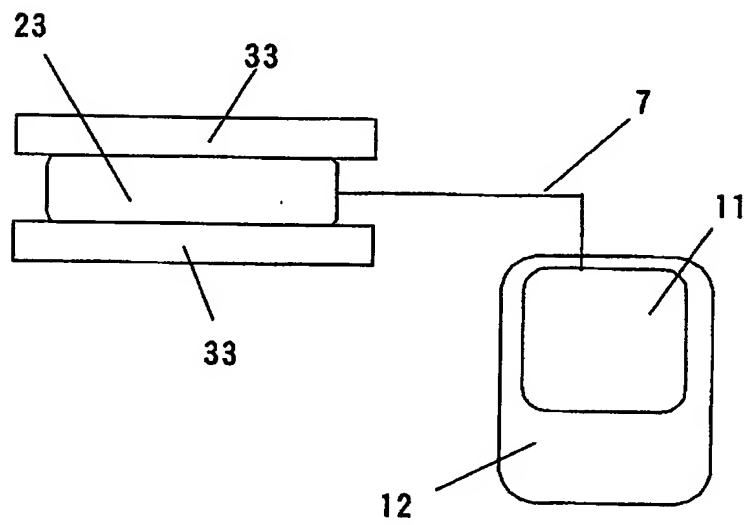
【図 18】



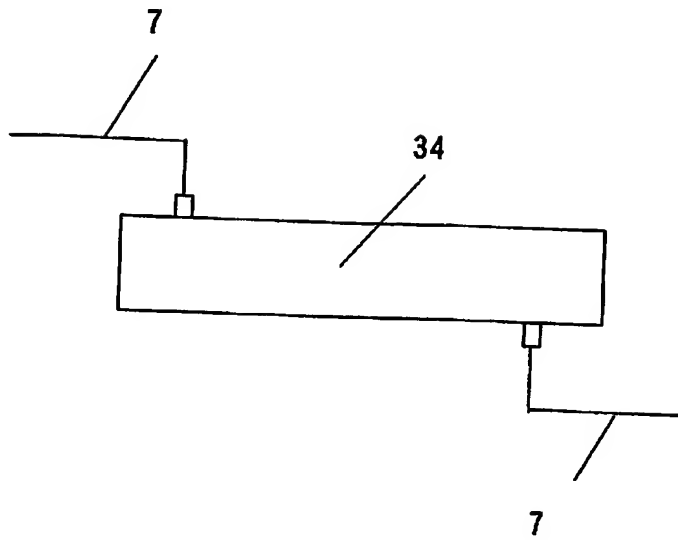
【図 19】



【図 20】



【図 21】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ウイルスの除去された血漿を得るための簡便な方法を提供することを目的とする。

【解決手段】 ウイルス除去ユニットを無菌的に連結させた血液バッグを用いて遠心操作または圧力濾過操作により血漿を濾過する。

【選択図】 選択図なし。

特願 2003-312541

出願人履歴情報

識別番号

[000000033]

1. 変更年月日

2001年 1月 4日

[変更理由]

名称変更

住 所

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

氏 名

旭化成株式会社